

MENU

SEARCH

INDEX

JAPANESE

1 / 1

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 02-256612

(43)Date of publication of application : 17.10.1990

(51)Int.Cl.

A61K 31/38  
// C07D333/20  
C07D409/12

(21)Application number : 01-324965

(71)Applicant : TANABE SEIYAKU CO LTD

(22)Date of filing : 14.12.1989

(72)Inventor : HAYASHI MASAOKI  
OZAKI YASUHIKO  
YAMADA KENJI  
TAKENAGA HIDEYUKI  
INOUE KAZUMI

(30)Priority

Priority number : 36332388

Priority date : 22.12.1988

Priority country : JP

## (54) REGULATOR FOR DIGESTIVE TRACT FUNCTION

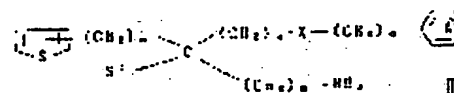
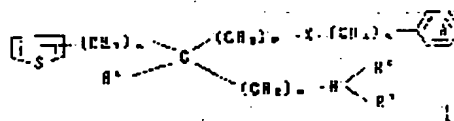
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: A thiophene derivative expressed by formula I [R1 to R3 are lower alkyl; ring A is (substituted) phenyl; X is OCO, O or S; m and n are 0 or 1; p and q are 0-2] or salts thereof.

EXAMPLE: 1-Ethyl-3-(3,4,5-trimethoxyphenylthio)-1-(2-thienyl)-N,N-dimethylpropylamine.

USE: A regulator for digestive tract function, capable of exhibiting excellent accelerating function especially when the digestive tract movement is deteriorated and exhibiting excellent accelerating action in the case of excessively accelerated digestive tract movement, useful as an anticonstipation and antidiarrheal agent and administered in a dose of preferably 0.001-50mg, especially preferably 1-20mg based on 1kg body weight per day for oral administration.

PREPARATION: For example, an amine compound expressed by formula II is alkylated with an aldehyde compound expressed by the formula R-CHO (R is H or alkyl having one less carbon atom than that of R2 or R3) in the presence of a reducing agent to afford the compound expressed by formula I.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

平2-256612

⑤Int. Cl. 3:

識別記号

厅内整理番号

④公開 平成2年(1990)10月17日

A 61 K 31/38  
// C 07 D 333/20  
409/12

ACJ

7475-4C

7822-4C

6742-4C

審査請求 未請求 請求項の数 11 (全12頁)

⑤④発明の名称 消化管機能調整剤

②特 願 平1-324965

②出 題：平 1 (1989)12月14日

優先權主張 ②昭63(1988)12月22日③日本(J·P)④特願 昭63-323883

⑦2発 明 者 林 公 明 大阪府吹田市新芦屋上27番G-104

⑦2発 明 者 尾 崎 泰 彦 大阪府寝屋川市石津東町18-18

⑦2発 明 者 山 田 健 二 埼玉県入間郡鶴ヶ島町松ヶ丘2丁目10番16号

⑦2発 明 者 竹 永 秀 幸 福岡県福岡市早良区城西1丁目1番4号

⑦2発 明 者 井 上 一 三 兵庫県川西市水明台3丁目2-11

⑦出願人 田辺製菓株式会社 大阪府大阪市中央区道修町三丁目2番10号

⑦代理人 弁理士 中嶋 正二

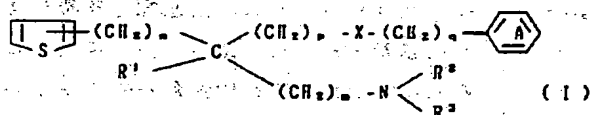
## 明細書

17. 発明の名称

### 消化管機能調整剤

## 2. 特許請求の範囲

(1) 一般式



(但し、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は低級アルキル基、環Aは置換もしくは非置換フェニル基、Xは $-OCO-$ 、 $-O-$ 又は $-S-$ 、m及びnは0又は1、p及びqは0、1又は2を表す。)

で示されるチオフェン誘導体又はその薬理的に許容しうる塩を有効成分としてなる消化管機能調整剤。

(2) 環Aがフェニル基、低級アルキレンジオキシ置換フェニル基、又は低級アルキル基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ基、フェニル-低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、

ハロゲン原子、アミノ基及び水酸基から選ばれる置換基1～3個を有するフェニル基である請求項(1)記載の消化管機能調整剤。

(3)  $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ がメチル基又はエチル基であり、環Aがフェニル基；メチレンジオキシ置換フェニル基；又はメチル基、n-プロピル基、tert.-ブチル基、メチルチオ基、メトキシ基、ベンジルオキシ基、メトキシカルボニル基、塩素原子、アミノ基及び水酸基から選ばれる置換基1~3個を有するフェニル基である請求項(1)又は(2)記載の消化管機能調整剤。

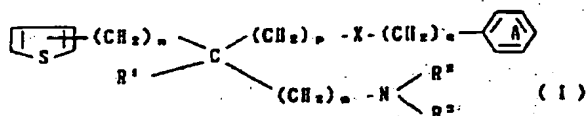
(4) R<sup>1</sup>がエチル基であり、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>がメチル基であり、環Aがフェニル基、4-メチルフェニル基、3, 4-ジメトキシフェニル基、3, 4, 5-トリメトキシフェニル基、4-ヒドロキシ-3, 5-ジメトキシフェニル基、4-クロロフェニル基又は2-クロロ-5-メトキシフェニル基である請求項(3)記載の消化管機能調整剤。

(5)  $n$  及び  $m$  が 0 であり、 $p$  が 1 又は 2 であり、 $q$  が 0 又は 1 である請求項(4)記載の消化管機能

**調整型**

(6) 1-エチル-3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルチオ)-1-(2-チエニル)-N,N-ジメチルプロピルアミン又はその重塩的に許容しうる塩を有効成分としてなる消化管機能調整剤。

### (7) 一般式



(但し、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は低級アルキル基、環Aは置換もしくは非置換フェニル基、Xは-OCO-、-O-又は-S-、m及びnは0又は1、p及びqは0、1又は2を表す。)

で示されるチオフェン誘導体又はその薬理的に許容しうる塩を有効成分としてなる抗便秘薬。

(8) 環Aが4-メチルフェニル基、3, 4-ジメトキシフェニル基、4-クロロフェニル基、2-クロロ-5-メトキシフェニル基又は2-メトキシ-5-メトキシカルボニルフェニル基である

### 3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

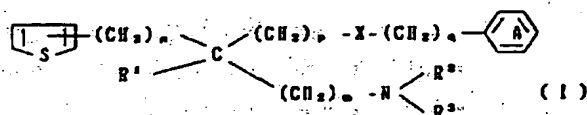
本発明は消化管機能調整剤に関する。

(從來技術)

従来、3, 4, 5-トリメトキシ安息香酸2-ジメチルアミノ-2'-フェニルブチルエステルが胃腸機能調整剤として有用であることは知られている。(特公昭55-16416号)。

(発明の構成及び効果)

本發明は一般式



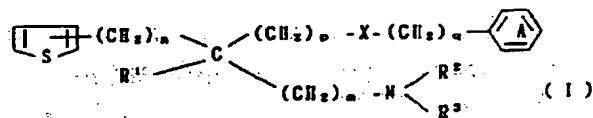
(但し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は低級アルキル基、環Aは置換もしくは非置換フェニル基、Xは-OCO-、-O-又は-S-、m及びnは0又は1、p及びqは0、1又は2を表す。)

で示されるチオフェン誘導体又はその薬理的に許容しうる塩を有効成分としてなる消化管機能調整

請求項の記載の抗便秘薬。

(9) 1 - (3, 4 - ジメトキシベンジルオキシメチル) - 1 - (2 - チエニル) - N, N - ジメチルプロピルアミン又はその薬理的に許容しうる塩を有効成分としてなる抗便秘薬。

### (10) 一般式



(但し、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は低級アルキル基、 $R^4$ は置換もしくは非置換フェニル基、 $X$ は $-OCO-$ 、 $-O-$ 又は $-S-$ 、 $m$ 及び $n$ は0又は1、 $p$ 及び $q$ は0、1又は2を表す。)

で示されるチオフェン誘導体又はその集理的に許容しうる塩を有効成分としてなる抗下痢剤。

(11) 置換基Aが低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる置換基1~3個を有するフェニル基である請求項第(10)記載の抗下痢薬。

### 刑に関する

本発明の有効成分であるチオフェン誘導体（１）及びその塩は、いずれも新規化合物であり、また優れた消化管機能調整作用を有するものであるが、とりわけ消化管運動が低下している場合に優れた亢進作用を示すという特徴を有している。また、化合物（１）は、上記亢進作用に加えて、消化管運動が過剰に亢進している場合には抑制作用をも示すという二面的作用を有するという特徴も兼ね備えている。さらに、化合物（１）は、優れた大腸輸送能促進及び／又は抑制作用を有するという特徴がある。さらにまた、化合物（１）又はその塩は低毒性であり、医薬として高い安全性を示すという特徴も備えている。従って、本発明の消化管機能調整剤は、例えば、慢性胃炎における消化器官症状（例えば、腹部疼痛、悪心、腹部膨満感など）、過敏性腸症候群（例えば、便秘、下痢）などの改善、予防及び／又は治療に好適に使用することができる。

本発明の消化管機能調整剤の有効成分であるチ

オフェン誘導体の具体例としては、一般式(I)において環Aがフェニル基；低級アルキレンジオキシ置換フェニル基；又は低級アルキル基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ基、フェニル-低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、アミノ基及び水酸基などから選ばれる置換基1~3個を有するフェニル基である化合物があげられる。

このうち、治療上好ましい化合物は、上記具体例に於いて、低級アルキル基、低級アルコキシ基及び低級アルキレン基が炭素数1~4のアルキル基、炭素数1~4のアルコキシ基及び炭素数1~2のアルキレン基の化合物であり、より好ましい化合物としては、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>がメチル基又はエチル基であり、環Aがフェニル基；メチレンジオキシ置換フェニル基；又はメチル基、n-プロピル基、tert.-ブチル基、メチルチオ基、メトキシ基、ベンジルオキシ基、メトキシカルボニル基、塩素原子、アミノ基及び水酸基から選ばれる置換基1~3個を有するフェニル基である化合物があ

げられる。

特に優れた治療効果を奏する化合物としては、R<sup>1</sup>がエチル基であり、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>がメチル基であり、環Aがフェニル基、4-メチルフェニル基、3, 4-ジメトキシフェニル基、3, 4, 5-トリメトキシフェニル基、4-ヒドロキシ-3, 5-ジメトキシフェニル基、4-クロロフェニル基又は2-クロロ-5-メトキシフェニル基であり、n及びmが0であり、pが1又は2であり、qが0又は1である化合物があげられる。

より優れた治療効果を奏する化合物としては、環Aが4-メチルフェニル基、3, 4-ジメトキシフェニル基、4-クロロフェニル基、2-クロロ-5-メトキシフェニル基又は2-メトキシ-5-メトキシカルボニルフェニル基である化合物があげられる。

これらのチオフェン誘導体(I)は、遊離の形で、またその薬理的に許容しうる塩のいずれでも本発明の目的に使用することができる。塩としては例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リ

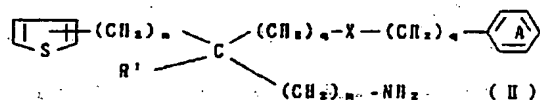
ン酸塩の如き無機酸付加塩、或いはコハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、1,5-ナフタレンジスルホン酸塩の如き有機酸付加塩などを使用できる。

本発明の有効成分であるチオフェン誘導体(I)又はその塩は経口的にも非経口的(例えば、静脈内、筋肉内、皮下)にも投与することができ、常法により例えば、錠剤、カプセル、溶液、懸濁液、乳液のような適宜の医薬製剤として用いることができる。

本発明の有効成分化合物の投与量は、患者の年齢、体重、状態および疾患の種類によっても異なるが、通常、1日当たり約0.001~約50mg/kgが適当であり、とくに経口投与では約1~約20mg/kg程度とするのが好ましい。

チオフェン誘導体(I)は、ラセミ体及び光学活性体のいずれをも本発明の有効成分として使用することができる。

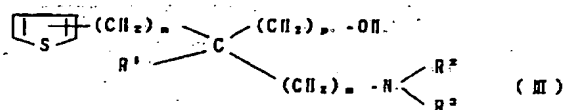
なお、本発明の有効成分であるチオフェン誘導体(I)は、例えば一般式



(但し、記号は前記と同一意味を有する。)

で示されるアミン化合物を一般式R-CHO(但し、Rは水素原子又はR<sup>2</sup>(又はR<sup>3</sup>)より炭素数が1個少ない低級アルキル基を表す)で示されるアルデヒド化合物と還元剤(例えば、水素化シアノホウ素ナトリウム)の存在下にアルキル化するか、或いはアルキルハライド(例えば、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル)を用いて常法によりアルキル化することにより製することができる。

また、化合物(I)のうち、Xが式-OCO-で示される基である化合物は、一般式



(但し、記号は前記と同一意味を有する。)

で示されるアミノアルコール化合物と一般式



(但し、記号は前記と同一意味を有する。)  
で示されるカルボン酸化合物とを脱水剤(例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド)の存在下に反応させるか、或いはカルボン酸(IV)の反応性誘導体(例えば、酸ハライド、低級アルキルエステル)とを脱酸剤(例えば、トリアルキルアミン)の存在下もしくは非存在下、又は触媒(例えば、アルカリ金属アルコキシド)の存在下反応させることにより製することもできる。

さらに、化合物(I)において、Xが式-O-で示される基である化合物は、アミノアルカンール化合物(III)と一般式



(但し、Yは反応性残基を表し、環A及びqは前記と同一意味を有する。)

で示される化合物とを脱酸剤(例えば、水酸化アルカリ金属)の存在下反応させることによって

製することができる。

上記で得られる化合物(I)において、環Aが3,4,5-トリ低級アルコキシフェニル基である場合、所望により当該化合物と脱アルキル化剤(例えば、チオクレゾール)とを反応させて3,4,5-トリ低級アルコキシフェニル基の4位低級アルコキシ基を水酸基に変換することもできる。

かくして得られる本発明の有効成分であるチオフェン誘導体(I)がラセミ体である場合、同ラセミ体は光学分割剤(例えば、酒石酸の光学活性体、d-カンファースルホン酸)を用いる常法に従って容易に光学分割することができる。

#### 実験例1

#### 麻酔ラットの胃及び結腸運動

##### (実験方法)

20時間絶食させた雄性ラット(11~18週齢、体重310~460g)をウレタン及びα-クロロロースの皮下投与により麻酔し、開腹後、胃体部及び結腸(回盲括約部より7~10cm)に消化管運動測定用のフォーストランスジューサを装着し、

動歪測定器を介して、胃及び結腸の運動をリニアコード上に記録した。

検体(投与量:1mg/kg)は生理食塩水に溶解もしくは0.25%カルボキシメチルセルロース溶液にけん濁し、大腸静脈より注入した。

##### (判定方法)

収縮反応については塩酸ベタネコール(10μg/kg、静脈内投与)の反応を1.0とし、また弛緩反応については塩酸イソプロテレノール(30μg/kg、静脈内投与)の反応を1.0として、検体の作用比(E)を求め下記判定基準に従って判定した。

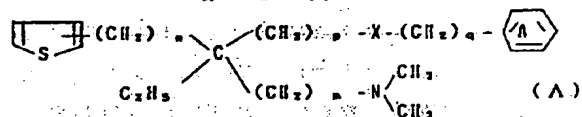
##### (判定基準)




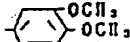

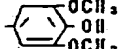
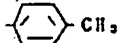
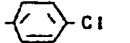
検体の作用比(E)	判 定
$E \geq 1.30$	++++
$1.30 > E \geq 0.70$	+++
$0.70 > E \geq 0.40$	++
$0.40 > E \geq 0.10$	+
$E < 0.10$	-



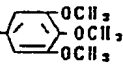
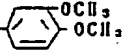
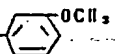
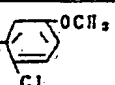
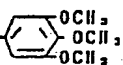


##### (検体化合物)

本実験に用いた検体化合物は下記第1表の通りである。

第1表



検体	化 合 物 (A)						
No		n	m	p	q	X	
1		0	0	1	0	$-O-\overset{O}{\underset{O}{C}}-$	
2		"	"	1	1	-O-	
3	"	"	"	"	"	-O-	
4	"	"	"	"	"	-O-	

5	"	"	"	2	0	-0-	
6		1	0	1	1	-0-	
7	"	0	0	1	1	-0-	
8	"	"	"	"	"	-0-	
9	"	"	"	"	"	-0-	
10	"	"	"	"	0	$\overset{0}{-0-\dot{C}-}$	
11	"	"	"	2	"	-S-	"
12	"	"	"	1	0	$\overset{0}{-0-\dot{C}-}$	
13	"	"	1	0	0	$\overset{0}{-0-\dot{C}-}$	
14	"	"	"	"	2	$\overset{0}{-0-\dot{C}-}$	"

第 3 表

検体 No.	ラ ッ ト 胃 運 動	
	弛緩作用	収縮亢進作用
6	-	+++
7	-	+++
8	-	+++
9	-	+++
10*	++	++
11*	+++	++
12*	+++	+++
13*	+++	++
14*	+++	++

(\*)投与直後に弛緩作用が発現し、以後、収縮亢進作用に転じた。

## 実験例 2

## 大腸輸送能促進作用

4時間絶食させた雄性マウス(4~5週令、体重:17~28g)に検体(投与量:10mg/kg)の水溶液もしくは懸濁液を経口投与し、検体投与

## (結果)

結果は第2表及び第3表の通りである。

第 2 表

検体 No.	ラ ッ ト 結 腸 運 動	
	収 縮 亢 進 作 用	
1	++++	
2	+++	
3	+++	
4	+++	
5	+++	
6	++++	
7	+++	
8	+++	
9	+++	
10	+++	
11	+++	

10分後に塩酸クロニジン(投与量:10μg/kg)を皮下投与した。塩酸クロニジン投与20分後に直径3mmのガラスビーズ1個を大腸内(肛門より3cm)に挿入し、ビーズの挿入時から排出されるまでの時間を測定した。検体の大腸輸送能促進作用は、下式により算出される。塩酸クロニジン投与により遅延したガラスビーズ排出時間(無投与と比較して約4倍)に対する短縮率(%)とし求めた。

$$\text{短縮率(\%)} = \left[ 1 - \frac{T_2}{T_1} \right] \times 100$$

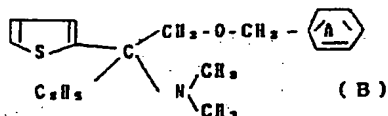
$T_1$ : 塩酸クロニジンのみ投与した場合のビーズ排出時間

$T_2$ : 検体投与後塩酸クロニジンを投与した場合のビーズ排出時間

その結果は下記第4表の通りである。



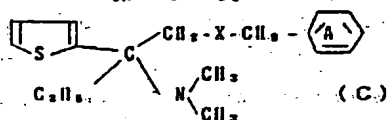
第 4 表



検体 No.	化合物 (B)	大腸輸送能促進作用 排出遅延短縮率 (%)
1		7.4
2		8.2
3		7.9
4		5.3
5		4.6

その結果は下記第 5 表の通りである。

第 5 表



検体 No.	化合物 (C)		大腸輸送能 抑制作用
	X		排出遅延倍率
1	-S-		2.8
2	-O-		2.0
3	-O-		2.5
4	-O-		2.4

## 実験例 3

## 大腸輸送能抑制作用

4 時間絶食させた雄性マウス (4~5 週令、体重: 17~28 g) に検体 (投与量: 50 mg/kg) の水溶液もしくは懸濁液を経口投与し、検体投与 1.0 分後にメチル硫酸ネオスチグミン (投与量: 30 μg/kg) を皮下投与した。ネオスチグミン投与 2.0 分後に直径 3 mm のガラスビーズ 1 個を大腸内 (肛門より 3 cm) に挿入し、ビーズの挿入時から排出されるまでの時間を測定した。検体の大腸輸送能抑制作用は、下式により算出される、ネオスチグミン投与により短縮したガラスビーズ排出時間 (無投与に比較して約 80%) に対する遅延倍率とし求めた。

$$\text{遅延倍率} = \frac{T_2}{T_1}$$

$T_1$  : メチル硫酸ネオスチグミンのみ投与した場合のビーズ排出時間

$T_2$  : 検体投与後メチル硫酸ネオスチグミンを投与した場合のビーズ排出時間

## 製造例 1

(1) 水素化リチウムアルミニウム 1.6 g のテトラヒドロフランけん濁液に、氷水冷却下 2-ジメチルアミノ-2-(2-チエニル) 酢酸メチルエステル 11.4 g のテトラヒドロフラン溶液を滴下する。混合物を室温で 2 時間攪拌後、水、15% 水酸化ナトリウム水溶液、水を順次加えて攪拌する。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下に濃縮後、残渣を減圧蒸留することにより 2-ジメチルアミノ-2-(2-チエニル)-1-ブタノール 9.1 g を無色結晶としてを得る。

mp. 5.6~6.8 °C

(2) 2-ジメチルアミノ-2-(2-チエニル)-1-ブタノール 8 g、トリエチルアミン 4.85 g 及びジメチルアミノピリジン触媒量をテトラヒドロフランに溶かし、氷水冷却下、3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルクロリド 11.1 g を徐々に加え、室温にて 16 時間攪拌する。反応液を減圧下に濃縮し、残渣を希塩酸に溶解し、エーテルで洗浄する。該溶液を炭酸カリウムにてアルカリ性

とした後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、3, 4, 5-トリメトキシ安息香酸2-ジメチルアミノ-2-(2-チエニル)ブチルエステル12.8gを無色油状物として得る。

IR  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>): 1720, 1590

本品の塩酸塩: mp. 164~165℃

本品のマレイン酸塩: mp. 107~109℃

製造例2~10

2-ジメチルアミノ-2-(2-チエニル)-1-ブタノールと置換ベンゾイルクロリドもしくは置換ベンジルカルボニルクロリドとを製造例1-(2)と同様に処理することにより、下記第6表記載の化合物を得る。



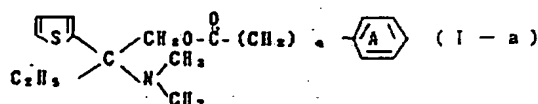
5		IR $\nu_{\text{max}}$ (cm <sup>-1</sup> ): 1720, 1600 MS(m/e): 393(M <sup>+</sup> ) 塩酸塩: m.p. 153~154℃
6		IR $\nu_{\text{max}}$ (cm <sup>-1</sup> ): 1710, 1600 MS(m/e): 318 (M <sup>+</sup> -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )
7		IR $\nu_{\text{max}}$ (cm <sup>-1</sup> ): 1720, 1600 MS(m/e): 308 (M <sup>+</sup> -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) 塩酸塩: m.p. 183~184℃
8		IR $\nu_{\text{max}}$ (cm <sup>-1</sup> ): 1710, 1610 MS(m/e): 288 (M <sup>+</sup> -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )
9		IR $\nu_{\text{max}}$ (cm <sup>-1</sup> ): 1740 MS(m/e): 378 (M <sup>+</sup> -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )
10		IR $\nu_{\text{max}}$ (cm <sup>-1</sup> ): 1700, 1600 MS(m/e): 258 (M <sup>+</sup> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> +H) 塩酸塩: m.p. 169~170℃

製造例11~13

製造例1-(1)及び(2)と同様にして、対応原料化合物より下記化合物を得る。

(11) 3, 4, 5-トリメトキシ安息香酸2-ジエチルアミノ-2-(2-チエニル)ブチルエ

第 6 表



但し、

製造例2~8及び10においてはq=0であり、

製造例9においてはq=1である。

製造例 No.	化合物(I-a)	物 性 値 等
	環 A	
2		塩酸塩: m.p. 182~183℃
3		IR $\nu_{\text{max}}$ (cm <sup>-1</sup> ): 1720, 1600 MS(m/e): 363(M <sup>+</sup> ) 塩酸塩: m.p. 175~177℃
4		IR $\nu_{\text{max}}$ (cm <sup>-1</sup> ): 1710, 1600 MS(m/e): 363(M <sup>+</sup> ) 塩酸塩: m.p. 178~179℃

テル・塩酸塩

mp. 125~127℃

(12) 3, 4, 5-トリメトキシ安息香酸2-ジメチルアミノ-2-(2-チエニル)プロピルエステル・塩酸塩

mp. 132~135℃

(13) 3, 4, 5-トリメトキシ安息香酸2-ジメチルアミノ-2-(3-チエニル)ブチルエステル

IR  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>): 1710

MS(m/e): 364 (M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)

製造例14

(1) ジメチルアミン5.3gのエーテル溶液を-15℃に冷却し、2-クロロアセチルチオフェン12.5gのエーテル溶液を-10℃以下で滴下する。同温で2日間攪拌後、反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液でアルカリ性とした後、エーテルで抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより2-ジメチル



アミノアセチルチオフェン10.5gを淡黄色油状物として得る。

IR  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>): 1660

MS(m/e): 169 (M<sup>+</sup>)

(2) 金属マグネシウム3.77gのエーテルけん濁液に、ヨウ化エチル24.2gのエーテル溶液を滴下し、室温で30分間攪拌する。該反応液に前記(1)で得た2-ジメチルアミノアセチルチオフェン10.5gのエーテル溶液を室温で攪拌下滴下し、更に同温度で16時間攪拌する。反応液に10%塩化アンモニウム水溶液を加え、有機層を分取し、飽和食塩水にて洗浄し、乾燥後、溶媒を留去する。残査をアルミナカラムクロマトグラフィーで精製することにより1-ジメチルアミノメチル-1-(2-チエニル)-1-プロパノール6.3gを淡黄色油状物として得る。

IR  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3400

(3) 本品1gと3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルクロリド1.73gを製造例1-(2)と同様に処理することにより、3, 4, 5-トリメトキシ

2-イソシアノ酪酸メチルエステル5.5gのテトラヒドロフラン溶液を-30℃で滴下し、同温で30分間攪拌する。この混合物に2-ブロモメチルチオフェン6.9gのテトラヒドロフラン溶液を滴下し、室温で4時間攪拌する。反応液に酢酸を加えpHを7に調整した後、減圧下に溶媒を留去する。残査に酢酸エチル及び水を加えて溶解後、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を留去する。残査を減圧蒸留することにより、2-イソシアノ-2-(2-チエニルメチル)酪酸メチルエステル7.7gを淡黄色油状物として得る。

b. p. 140℃/5mmHg

IR  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>): 2100, 1740

(2) 本品7.7gのテトラヒドロフラン溶液を水素化リチウムアルミニウム2gのテトラヒドロフラン懸濁液に氷冷下に滴下し、室温で一夜攪拌する。反応液に水、15%水酸化ナトリウム水溶液、水を順次加えて攪拌した後、ろ過する。ろ液を濃縮することにより2-メチルアミノ-2-(2

チエニル)-1-ジメチルアミノメチル-1-(2-チエニル)プロピルエステル1.43gを淡黄色油状物として得る。

IR  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>): 1750, 1590

本品の塩酸塩: mp. 123~125℃

#### 製造例15

1-ジメチルアミノメチル-1-(2-チエニル)-1-プロパノール1.12gと3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)プロピオン酸クロリド1.61gとを製造例1-(2)と同様に処理することにより、3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)プロピオン酸1-ジメチルアミノメチル-1-(2-チエニル)プロピルエステル1.23gを無色油状物として得る。

IR  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>): 1735, 1590

本品の塩酸塩: mp. 130℃

#### 製造例16

(1) tert.-ブトキシカリウム5.5gのテトラヒドロフラン懸濁液を-30℃に冷却し、該懸濁液

2-チエニルメチル)-1-プロパノール3.9gを淡黄色油状物として得る。

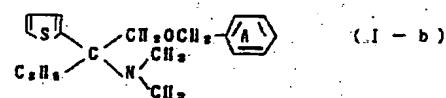
IR  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3350

(3) 本品2.2gに35%ホルマリン1.3ml及びギ酸1.2mlを加え、105℃で1時間攪拌する。反応液を冷却後、炭酸カリウム水溶液でアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄し乾燥後、溶媒を留去することにより、2-ジメチルアミノ-2-(2-チエニルメチル)-1-プロパノール2gを得る。

IR  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3400

(4) 本品2gのジメチルスルホキシド溶液に粉末状水酸化カリウム2.6gを加える。このけん濁液に3, 4, 5-トリメトキシベンジルクロリド2gを15分毎に4回に分けて加え、室温で1時間攪拌する。反応液に氷水冷却下10%塩酸を加え酸性とし、エーテルで洗浄する。水層を炭酸カリウムでpH10とし、エーテルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残査

第 7 表



をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、1-(3, 4, 5-トリメトキシベンジルオキシメチル)-1-(2-チエニルメチル)-N, N-ジメチルプロピルアミン2.2 gを淡黄色油状物として得る。

IR (neat) (cm<sup>-1</sup>): 1590

## 製造例 17 ~ 29

2-ジメチルアミノ-2-(2-チエニル)-1-ブタノールと置換ベンジルクロリドを製造例16-(4)と同様に処理することにより下記第7表記載の化合物を得る。

製造例 No.	化合物 (I-b)	物 性 値 等
	置 換 基 A	
17		IR (neat) (cm <sup>-1</sup> ): 1600 MS (m/e): 319 (M <sup>+</sup> ) マレイン酸塩: m.p. 86 ~ 87 °C
18		IR (neat) (cm <sup>-1</sup> ): 1600 MS (m/e): 349 (M <sup>+</sup> ) DL-酒石酸塩: m.p. 110 ~ 112 °C
19		IR (neat) (cm <sup>-1</sup> ): 1590 MS (m/e): 379 (M <sup>+</sup> ) マレイン酸塩: m.p. 110 ~ 112 °C
20		MS (m/e): 323 (M <sup>+</sup> ) マレイン酸塩: m.p. 134 ~ 136 °C
21		MS (m/e): 333 (M <sup>+</sup> ) マレイン酸塩: m.p. 130 ~ 131 °C

22		1/2 1,5-ナフタレンジスルホン酸塩: m.p. 173 ~ 176 °C (分解)
23		マレイン酸塩: m.p. 122 ~ 124 °C
24		マレイン酸塩: m.p. 120 ~ 122 °C
25		1/2 1,5-ナフタレンジスルホン酸塩: m.p. 96 ~ 99 °C
26		マレイン酸塩: m.p. 88 ~ 90 °C
27		マレイン酸塩: m.p. 96 ~ 98 °C
28		NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.77 (3H, t), 0.96 (3H, t), 1.35-1.80 (2H, m), 1.8-2.1 (2H, m), 2.28 (6H, s), 2.76 (2H, t), 3.7 (3H, s), 3.75, 3.86 (2H, AB, s), 6.7-7.2 (6H, m)

29		マレイン酸塩: 132 ~ 133 °C
----	--	----------------------

(注): Bz: ベンジル基

## 製造例 30

(1) 1-エチル-3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルチオ)-1-(2-チエニル)プロピルイソシアニド2.3 gに氷水冷却下、1.5%塩酸含有メタノールを加え、室温にて3時間攪拌する。反応液を減圧下に濃縮し、残渣に炭酸カリウム水溶液にてpH10とする。酢酸エチルで抽出、抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより1-エチル-3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルチオ)-1-(2-チエニル)プロピルアミン1.9 gを無色油状物として得る。

IR (neat) (cm<sup>-1</sup>): 3400, 3300

MS (m/e): 367 (M<sup>+</sup>)

(2) 本品3.9 gをアセトニトリルに溶解し、氷水冷却下、該溶液に35%ホルマリン4.6 ml、水素化シアノホウ素ナトリウム2.03 gを加えた後、塩酸メタノールにてpH6に調整し、室温で2時間攪拌する。反応液に希塩酸を加えて酸性として15分間攪拌し、過剰の水素化シアノホウ素ナトリウムをつぶした後、炭酸カリウム水溶液でアルカリ性とする。酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより1-エチル-3-(3,4,5-トリメトキシフェニルチオ)-1-(2-チエニル)-N,N-ジメチルプロピルアミン3.2 gを無色油状物として得る。

IR<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 1590

MS(m/e): 395(M<sup>+</sup>)

本品のマレイン酸塩: mp. 118~119℃

#### 製造例31~33

製造例30-(1)及び(2)と同様にして、対応原料化合物より下記化合物を得る。

を滴下する。該混合物を窒素気流下5時間還流する。反応液を冷却後、10%塩酸を加えて水層を分取し、エーテルで洗浄後、重炭酸ナトリウム水溶液でpH8としてエーテルにて抽出する。抽出液を乾燥後、エーテルを留去し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製する。酢酸エチル-n-ヘキササンから再結晶することにより1-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシベンジルオキシメチル)-1-(2-チエニル)-N,N-ジメチルプロピルアミン2 gを無色柱状品として得る。

mp. 126~127℃

#### 製造例35~37

製造例34と同様にして、対応トリメトキシ体より下記化合物を得る。

(35) 4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシ安息香酸2-ジメチルアミノ-2-(2-チエニル)ブチルエステル1.8 g

IR<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 3300, 1690, 1600

MS(m/e): 350(M<sup>+</sup> - C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>)

(31) 1-エチル-3-(4-メチルフェニルチオ)-1-(2-チエニル)-N,N-ジメチルプロピルアミン・塩酸塩

mp. 157~158℃

(32) 1-エチル-3-(4-クロルフェニルチオ)-1-(2-チエニル)-N,N-ジメチルプロピルアミン・塩酸塩

mp. 174~175℃

(33) 1-エチル-3-(3,4,5-トリメトキシフェニルオキシ)-1-(2-チエニル)-N,N-ジメチルプロピルアミン・マレイン酸塩

mp. 125~126℃

#### 製造例34

チオグレゾール2.2 gのトルエン溶液に氷水冷却下63.5%水素化ナトリウム0.66 gを加え、室温にて30分間攪拌する。該溶液に氷水冷却下1-(3,4,5-トリメトキシベンジルオキシメチル)-1-(2-チエニル)-N,N-ジメチルプロピルアミン2.2 gのトルエン溶液を加え、次いで、ヘキサメチルホスホリクトリアミド3 ml

(36) 1-エチル-3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシフェニルチオ)-1-(2-チエニル)-N,N-ジメチルプロピルアミン

mp. 78~80℃

(37) 1-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシベンジルオキシメチル)-1-(3-チエニル)-N,N-ジメチルプロピルアミン

mp. 147~148℃

#### 製造例38

2-ジメチルアミノ-2-(2-チエニル)-1-ブタノール7.5 gと4-アミノ-3-クロロ-2-メトキシ安息香酸メチルエステル16.2 gのトルエン溶液にナトリウムメトキシド0.4 gを加え、生成するメタノールを留去しながら、110℃で96時間攪拌する。冷却後、水洗、乾燥し、溶媒を留去する。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4-アミノ-3-クロロ-2-メトキシ安息香酸2-ジメチルアミノ-2-(2-チエニル)ブチルエステル3.6 gを無色結晶として得る。

mp. 110~112℃

## 製造例39

(1-a) 2-ジメチルアミノ-2-(2-チエニル)-1-ブタノール11.2gとし(-)-酒石酸4.2gをメタノールに加熱溶解し、メタノールを留去する。残渣にエタノールを加え一夜放置する。析出品をろ取し、エタノールから再結晶することにより、(+)-2-ジメチルアミノ-2-(2-チエニル)-1-ブタノール・L-(-)-酒石酸塩6.5gを得る。この塩に炭酸カリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、乾燥後、溶媒を留去する。残渣を残渣をn-ヘキサンから結晶化することにより、遊離の(+)-2-ジメチルアミノ-2-(2-チエニル)-1-ブタノール2.7gを得る。

m. p. 90~91℃

 $[\alpha]_D^{25} + 26.2^\circ$  (C=1, クロロホルム)

(1-b) 前記(1-a)で得られた分割母液を濃縮し、残渣に10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗

(b) (+)-安息香酸2-ジメチルアミノ-2-(2-チエニル)ブチルエステル・マレイン酸塩: mp. 82~84℃

 $[\alpha]_D^{25} + 9.9^\circ$  (C=1, ピリジン)

## 製造例40

(1-a) 3, 4, 5-トリメトキシ安息香酸2-ジメチルアミノ-2-(2-チエニル)ブチルエステル33.1gとL-(-)-酒石酸6.3gをエタノール200mlに加熱溶解し、室温で一夜放置する。析出品をろ取し、エタノール、エーテルで順次洗浄し、乾燥する。得られる結晶をエタノールから再結晶することにより、(+)-3, 4, 5-トリメトキシ安息香酸2-ジメチルアミノ-2-(2-チエニル)ブチルエステル・L-(-)-酒石酸塩14gを得る。

mp. 149~151℃

 $[\alpha]_D^{25} + 10.7^\circ$  (C=1, メタノール)

(1-b) 上記(1-a)で得られた分割母液を濃縮し、炭酸カリウム水溶液を加えた後、酢酸エ

チルで抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を留去する。残渣とD-(-)-酒石酸4.2gをエタノールに加熱溶解し、一夜放置する。析出品をろ取し、エタノールから再結晶することにより(-)-2-ジメチルアミノ-2-(2-チエニル)-1-ブタノール・D-(-)-酒石酸塩4.2gを得る。

この塩を上記(1-a)と同様に処理することにより、遊離の(-)-2-ジメチルアミノ-2-(2-チエニル)-1-ブタノール1.5gを得る。  
m. p. 90~91℃

 $[\alpha]_D^{25} - 25.3^\circ$  (C=1, クロロホルム)

(2) 上記(1-a)又は(1-b)で得られた化合物1.0gとベンゾイルクロリド0.85gを製造例1-(2)と同様に処理することにより下記化合物を得る。

(a) (-)-安息香酸2-ジメチルアミノ-2-(2-チエニル)ブチルエステル・マレイン酸塩: mp. 80~83℃

 $[\alpha]_D^{25} - 9.6^\circ$  (C=1, ピリジン)

チルで抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を留去する。残渣とD-(-)-酒石酸6.3gをエタノール200mlに加熱溶解し、一夜放置する。得られる結晶をエタノールから再結晶することにより、(-)-3, 4, 5-トリメトキシ安息香酸2-ジメチルアミノ-2-(2-チエニル)ブチルエステル・D-(-)-酒石酸塩16gを得る。

mp. 149~151℃

 $[\alpha]_D^{25} - 10.7^\circ$  (C=1, メタノール)

(2) 上記(1-a)又は(1-b)で得られた化合物を常法により脱塩後、マレイン酸塩とすることにより、下記化合物を得る。

(a) (+)-3, 4, 5-トリメトキシ安息香酸2-ジメチルアミノ-2-(2-チエニル)ブチルエステル・マレイン酸塩: mp. 91~93℃

 $[\alpha]_D^{25} + 5.7^\circ$  (C=1, ピリジン)

(b) (-)-3, 4, 5-トリメトキシ安息香酸2-ジメチルアミノ-2-(2-チエニル)ブ

チルエステル・マレイン酸塩: mp. 91 ~ 93°C  
 $(\alpha)$   $[\alpha]_D^{20} = -5.8^\circ$  ( $C = 1$ , ピリジン)

#### 参考例 1

2-プロピオニルチオフェン、シアン化ナトリウム及び炭酸水素アンモニウムを加圧・加熱下で反応させて5-エチル-5-(2-チエニル)ヒグントインとし、これを20%水酸化ナトリウムと加圧・加熱下反応させて2-アミノ-(2-チエニル)醃酸とし、次いでメタノール及び濃硫酸でメチルエステル化した後、35%ホルマリン及びギ酸と共に加熱下反応させることにより、2-ジメチルアミノ-2-(2-チエニル)醃酸メチルエステルを得る。

IR  $\nu_{max}$  (cm<sup>-1</sup>): 1720

対応化合物を前記と同様に処理することにより、2-ジメチルアミノ-2-(2-チエニル)プロピオン酸エチルエステルを得る。

IR  $\nu_{max}$  (cm<sup>-1</sup>): 1730

#### 参考例 2

ることにより、2-アミノ-2-(3-チエニル)醃酸エチルエステル臭化水素酸塩とした後、これを35%ホルマリン及びギ酸でアルキル化することにより、2-ジメチルアミノ-2-(3-チエニル)醃酸エチルエステルを得る。

IR  $\nu_{max}$  (cm<sup>-1</sup>): 1720

#### 参考例 4

1-(2-チエニル)プロピルイソシアニドと2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルチオ)エチルクロリドとをリチウムジイソプロピルアミドの存在下反応させることにより、1-エチル-3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルチオ)-1-(2-チエニル)プロピルイソシアニドを得る。

対応化合物を前記と同様に処理することにより、下記化合物を得る。

(1) 1-エチル-3-(4-メチルフェニルチオ)-1-(2-チエニル)プロピルイソシアニド

2-アミノ-2-(2-チエニル)醃酸メチルエステルをヨウ化エチルでアルキル化することにより、2-エチルアミノ-2-(2-チエニル)醃酸メチルエステルとし、次いでこれを酢酸及び水素化ホウ素ナトリウムと共に加熱下反応させることにより、2-ジエチルアミノ-2-(2-チエニル)醃酸メチルエステルを得る。

IR  $\nu_{max}$  (cm<sup>-1</sup>): 1725

#### 参考例 3

2-アミノ-2-(3-チエニル)酢酸とベンジルオキシカルボニルクロリドを反応させることにより、2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(3-チエニル)酢酸とし、これをチオニルクロリド及びエタノールでエステル化することにより、2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(3-チエニル)酢酸エチルエステルとし、これを60%水素化ナトリウム存在下ヨウ化エチルと反応させて2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(3-チエニル)醃酸エチルエステルとし、次いでこれを臭化水素酸含有酢酸と反応させ

IR  $\nu_{max}$  (cm<sup>-1</sup>): 2120

(II) 3-(4-クロロフェニルチオ)-1-エチル-1-(2-チエニル)プロピルイソシアニド

IR  $\nu_{max}$  (cm<sup>-1</sup>): 2120

(III) 1-エチル-3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルチオ)-1-(2-チエニル)-プロピルイソシアニド

IR  $\nu_{max}$  (cm<sup>-1</sup>): 2140

代理人 弁理士 中 嶋 正 二

